ACADÉMIE de PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

NECKER - ENFANTS - MALADES

Année 1975

THÈSE

N° 85

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Patrick Jean-Yves NOËL

Né le 29 Août 1946 à LARRESSINGLE (32)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE FANCONI DE L'ADULTE, ASSOCIÉ A UN MYELOME

Président : Mr DUCROT, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548119_0011

ACADÉMIE de PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

NECKER - ENFANTS - MALADES

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Patrick Jean-Yves NOËL

Né le 29 Août 1946 à LARRESSINGLE (32)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE FANCONI DE L'ADULTE, ASSOCIÉ A UN MYELOME

Président : Mr DUCROT, Professeur

A Anne,

A Tous les Miens,

A mes Amis.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A Notre Maître le Professeur DUCROT
qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse
et nous a guidé dans son élaboration.

Il nous a fait l'honneur d'en accepter la
présidence.

- A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur BARILLON

Monsieur le Docteur THIROLOIX

Monsieur le Professeur AUROUSSEAU

Monsieur le Professeur MANDE

Monsieur le Professeur COUVELAIRE

Monsieur le Professeur BROUET

PLAN

I - PREMIERE PARTIE :

- INTRODUCTION.
- OBSERVATION.

II - DEUXIEME PARTIE :

- DEFINITION.
- HISTORIQUE.
- SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES.
- ETIOLOGIES :
  - Syndromes de FANCONI faisant partie d'une affection génétique :
    - Maladie de WILSON
    - Autres affections génétiques
  - Syndromes de FANCONI véritablement secondaires à :
    - Des anomalies non malignes du métabolisme des protéïnes.
    - Certains syndromes néphrotiques.
    - Des intoxications :
      . Par des médicaments
      . Par des métaux lourds
      . Autres toxiques.
    - Des affections malignes.

III - TROISIEME PARTIE : Syndrome de FANCONI et myélome.

- Rappel sur le myélome
- è Associations de myélome et de syndrome de FANCONI

IV - QUATRIEME PARTIE : Conclusions.

V - CINQUIEME PARTIE : Bibliographie.

INTRODUCTION

Nous rapportons un cas de syndrome de FANCONI de l'adulte, dont la particularité est d'accompagner un myélome multiple.

A cette occasion, nous rappellerons les aspects cliniques et biologiques de cette affection et ferons une étude plus approfondie des principales tubulopathies proximales secondaires. Un aspect étiologique retiendra plus particulièrement notre attention : le myélome multiple.

OBSERVATION

C'est au début de l'année 1972, à l'occasion d'un examen systématique effectué au cinquième mois d'une seconde grossesse que l'on découvre dans les urines de Madame Pierrette L., âgée de 26 ans, la présence d'une protéinurie en quantité importante; par ailleurs :

- La pression artérielle est normale,
- Il n'y a pas d'œdème,
- La prise de poids n'est pas excessive (7 kg).

Le médecin traitant pense alors que cette protéinurie est en relation avec une infection urinaire banale et un traitement symptomatique est institué. La grossesse se poursuit sans incident, jusqu'à l'accouchement à terme d'un garçon bien portant, de trois kilogrammes, en juillet 1972.

Après la naissance, la malade est suivie très régulièrement pendant quatorze mois :

- Sur le plan clinique, pendant toute cette période, il existe une asthénie importante et constante, un amaigrissement progressif, des céphalées assez fréquentes; on note également une très nette polydipsie, accompagnée d'une pollakiurie à prédominance nocturne.
- Sur le plan biologique, on constate alors que la protéinurie non seulement ne disparait pas, mais atteint souvent les chiffres importants de 6 à 7 grammes par litre - cette protéinurie est associée à une hématurie microscopique et à une leucocyturie modérée; ce n'est que très inconstamment que l'on retrouve des colibacilles dans les urines.

La fonction rénale se trouve dans les limites de la normale et de nombreux examens pratiqués au début de l'année 1973 sont négatifs :

- numération formule sanguine sans anomalie notable,
- électro-cardiogramme normal,
- absence de cellules de Hargraves,
- pas de syndrome néphrotique.

Une biopsie rénale, pratiquée en janvier 1973 à BORDEAUX, ne montre que de très discrètes altérations tubulo-interstitielles.

En mars 1973, apparaît un élément important nouveau : une glycosurie à 10 g par litre, avec une glycémie à jeun normale.

Après avoir subi ces différents examens, le diagnostic porté est celui de syndrome néphrotique isolé et la malade reçoit durant 6 mois du Cortancyl (R) à raison de 15mg par jour, et de l'Imurel (R) à raison de 2 comprimés par jour. Ce traitement s'avère totalement inefficace, puisque les signes cliniques et la protéinurie demeurent identiques.

Il faut noter que dans les antécédents personnels de Madame L..., il n'y a aucun élément marquant; on retient simplement qu'à l'occasion d'un examen systématique de médecine du travail, en 1968, la recherche de protéinurie avait été négative, de même que à tous les examens de surveillance de la première grossesse en 1969. Aucune analyse n'a été pratiquée jusqu'à la deuxième grossesse.

Dans les antécédents familiaux, on ne retrouve aucune affection rénale, que ce soit chez les parents (père de 60 ans cardiaque et mère de 55 ans bien portante) ou que ce soit dans la fratrie (deux sœurs et un frère dont les âges sont compris entre 24 ans et 29 ans, bien portants).

En raison de l'inefficacité du traitement et de l'altération progressive de l'état général de la malade, celle-ci est adressée au Professeur DUCROT à la clinique Néphrologique de l'Hôpital NECKER.

C'est alors qu'en décembre 1973 un nouveau bilan est pratiqué; il apporte les données suivantes :

- Poids : 56 kg 200 (pour une taille de 1,72 m).
- Pression artérielle : $100/_{60}$ mm de Hg.
- Protéinurie : 12 mg/minute (sans syndrome néphrotique).
- Protides plasmatiques : 77 g/litre se répartissant ainsi à l'électrophorèse :
  - . Albumine : 60 %
  - . α_1 globulines : 4 %
  - . α_2 globulines : 13 %
  - . β globulines : 14 %
  - . γ globulines : 9 %
- Cholestérol : 1,6 g/litre.
- Glycémie à jeun : 0,55 g.
- Glycosurie : 12 g/24 h.
- H L M : { 79.000 hématies/minute
  664.000 leucocytes/minute.
- Numération formule sanguine : (G R : 3.610.000/mm^3
  (G B : 8.900/mm^3

  avec une formule normale.
- Vitesse de sédimentation : 47 mm à la 1ère heure.
- Urée sanguine : 0,35 g/litre.
- Créatininémie : 21 mg/litre.
- Uricémie : 25 mg/litre.
- Dosage des électrolytes plasmatiques :
  - . Na : 142 mEq/l
  - . Cl : 111 mEq/l
  - . K : 3 mEq/l
  - . R.A. : 18 mEq/l
  - . Ca : 90 mg/l

La recherche de germes et de bacilles de KOCH dans les urines est négative.

L'urographie intra-veineuse ne décèle aucune anomalie.

La recherche de cellules de HARGRAVES est à nouveau négative.

Au total :

- protéinurie importante sans syndrome néphrotique.
- glycosurie sans hyperglycémie.
- acidose hyperchlorémique.
- accélération de la vitesse de sédimentation.

Des examens plus complets et en particulier une biopsie rénale sont envisagés; dans ce but, la malade est hospitalisée à l'Hôpital NECKER.

Le 7 janvier 1974, Madame L... entre à la Clinique néphrologique de l'Hôpital NECKER.

A son arrivée, la malade, sur le plan fonctionnel est amaigrie, très asthénique, mais apyrétique.

Elle souffre de douleurs lombaires irradiant dans la totalité du dos, de douleurs thoraciques droites, bas situées; elle se plaint toujours d'une soif importante l'obligeant à boire jusqu'à deux à trois litres d'eau par jour; cette polydipsie est associée à une pollakiurie qui la réveille trois à quatre fois dans la nuit.

Quant à l'examen clinique, il est négatif. On note simplement l'existence de varices .

Un examen neurologique complet est pratiqué; il est strictement normal.

Au cours de cette hospitalisation, de très nombreux examens paracliniques sont pratiqués; certains, déjà faits antérieurement, demeurent inchangés; d'autres, nouveaux, vont permettre de poser un diagnostic précis; ce sont :

- protides plasmatiques totaux : 76 g/litre se répartissant ainsi à l'électrophorèse :

. Albumine : 55 %
. α_1 globulines : 2 %
. α_2 globulines : 15 %
. β globulines : 17 %
. γ globulines : 11 %

- dans les urines, l'électrophorèse montre la répartition protéique suivante :

. 2 % d'albumine seulement.
. et 98 % de globulines.

- l'immunoélectrophorèse identifie les fractions globuliniques anormales dans le sérum et dans les urines :

a)- sérum :

Le sérum de la malade est mis en présence :

-1) d'un anti-sérum humain total : aucune anomalie notable n'est décelée.

Il y a un arc d'IgG d'intensité diminuée et un arc de β_1c et β_1A net.

-2) d'un sérum anti-IgA et anti-IgM :

Il y a un arc d'IgA de faible intensité et un arc d'IgM normal.

-3) d'un sérum anti-chaîne légère Kappa :

Il y a un arc important au niveau des α_2 globulines.

-4) on note enfin que les chaînes Lambda sont diminuées.

b)- urines :

Sur les urines, après concentration, l'inumoélectrophorèse met en évidence une protéinurie de BENCE-JONES, de type Kappa.

- La ponction sternale montre une moelle très riche; le myélogramme révèle une plasmocytose importante à 18 %, composée essentiellement d'éléments anormaux.

- L'ensemble du squelette est radiographié; sur les clichés du crâne, on observe des lacunes osseuses évidentes.

Le reste du squelette semble intact, du moins radiologiquement.

Ainsi, ces différents éléments, auxquels s'ajoute une biopsie médullaire pratiquée quelques jours plus tard (cf. page 11bis), font la preuve de l'existence, chez cette jeune femme de 26 ans, d'un plasmocytome malin : myélome ou maladie de KAHLER.

D'autres anomalies ne faisant pas partie du tableau du myélome sont également découvertes :

- une acidose hyperchlorémique :
  - R.A : 15 mEq/l
  - pH sanguin : 7,25
- avec hypokaliémie et une hyperchlorémie modérée.

Biopsie médullaire (25 j. 1974)

(Service d'Anatomopathologie de l'Hôpital de l'Hôtel Dieu).

- Les travées osseuses sont épaisses, avec toutefois une épaisseur inégale et des territoires qui paraissent érodés.

  Il n'y a pas d'apposition ostéoïde récente, ni de ligne ostéoblastique.

- Les espaces médullaires sont infiltrés par des foyers grossièrement nodulaires mais mal limités, constitués par des éléments cellulaires ayant une morphologie presque toujours de plasmocytes matures, ou surtout de plasmocytes parfois binuclées. Il s'y mèle des éléments de grande taille de type plasmoblastique. Ces éléments se mèlent en périphérie au reste des nids hématopoïétiques normaux, au sein desquels on reconnait d'assez nombreux mégacaryocytes, des éléments grânuleux de tous âges et des éléments érythroblastiques surtout matures. On voit également des macrophages contenant parfois des inclusions PAS (+). Dans les territoires infiltrés de plasmocytes, la trame fibrillaire est à la fois disloquée et le siège d'une myélofibrose réticulinique mutilante. Enfin, il faut signaler que dans certains territoires où persistent une moëlle hématopoïétique normale, à distance des foyers tumoraux, on observe quelques très petits plasmocytes matures, d'aspect non tumoral.

- En résumé :

  Aspect tout à fait caractéristique de plasmocytome malin, constitué d'éléments jeunes et d'éléments bien différenciés, et s'accompagnant d'une dislocation de la trame, avec myélofibrose localisée.

- Etude en immunofluorescence :

  Sur frottis médullaires, application des antisérums IgA, IgG, IgM, IgE, Kappa et Lambda.

  . IgA : rares lymphoplasmocytes de petite taille fixant cet antisérum.

  . IgG : malgré l'existence de plages diluées par des hématies, il semble exister des grands plasmocytes fluorescents en nombre modéré.

  . IgM : absence de cellule positive.

  . IgE : absence de cellule positive.

. chaîne Kappa : très grand nombre de plasmocytes volumineux.

. chaîne Lambda : absence de cellule positive.

Conclusion :

Mylome à chaîne Kappa. Si les plasmocytes IgA semblent bien être réactionnels, il est plus difficile de l'affirmer pour les plasmocytes IgG qui peuvent être soit réactionnels, soit participer à la prolifération plasmocytaire.

- hypouricémie : 26 mg/l, et
- hypophosphorémie : 27 mg/l ; d'autant plus significatives qu'il existe une insuffisance rénale : clearance de la créaténine à 30 ml/mn.

- dans les urines on retrouve :
  - une glycosurie.
  - une hyperuraturie importante, avec clearance de l'acide urique 5 fois supérieure à la normale : 50 ml/mn.
  - une amino-acidurie très importante : azote aminé à 831 mg/24 h, soit 4 fois la normale.

Un tel tableau biologique, associant notamment glycosurie - hypophosphorémie - hyperaminoacidurie et acidose métabolique permet de poser le diagnostic de syndrome de FANCONI, associé chez notre malade à un myélome.

Enfin, au cours de l'hospitalisation, on a pu pratiquer des examens plus spécialisés, précieux pour évaluer le degré de l'atteinte rénale :

- biopsie rénale (du 9 janvier 1974) (cf. : page 12bis).

Biopsie rénale du 9 janvier 1974 (Hôpital NECKER) -

- Fragment cortical comportant 11 glomérules.

- GLOMERULES :

Ils ont un aspect sensiblement normal. Deux ou trois dépôts inter-capillaires sont visibles.

- TUBES :

Tous sont altérés. De nombreux cylindres chromophiles obstruent la lumière. Au contact des cylindres, nombreux aspects macrophogiques des cellules tubulaires. Certains ont un épithélium atrophique, voire nécrotique.

- INTERSTITIUM :

Il est le siège d'une fibrose infiltrée de cellules inflammatoires. Quelques plasmocytes sont visibles sans anomalie.

- VAISSEAUX :

Endartérite fibreuse très importante.

Conclusion :

Quelques dépôts inter-capillaires au niveau des glomérules. Altérations tubulaires évoquant un myélome. Endartérite fibreuse importante. Pas d'amylose (crystal violet négatif).

- Etude très soigneuse des fonctions tubulaires :

. Epreuve de réabsorption des bicarbonates.

. Epreuve d'acidification des urines.

. Epreuve de concentration des urines.

-1) Réabsorption des bicarbonates :

Le pH sanguin passe de 7,25 à 7,39.

Cette épreuve n'est malheureusement pas concluante car le point de départ est trop élevé (RA = 16 mEq/l) et la montée des bicarbonates plasmatiques est trop rapide et insuffisante.

-2) Epreuve de concentration des urines :

Elle montre une élévation insuffisante de l'osmolarité urinaire

301 m osm ↗ 337 m osm

Mais l'insuffisance rénale rend difficile l'interprétation de l'épreuve de concentration.

-3) Epreuve d'acidification des urines au chlorhydrate d'arginine :

a)- technique :

- sur sujet à jeun (le matin).
- vessie vidée, 2 h avant la perfusion de chlorydrate d'arginine.
- avant la perfusion :
  - . poser une sonde à demeure,
  - . prélever l'échantillon n° 1 d'urine,
  - . prélever l'échantillon n° A de sang (ionogramme).
- pendant la perfusion (800 ml de chlorydrate en 4 heures), prélever un échantillon d'urine toutes les heures : n° 2, n° 3, n° 4, n° 5.
- après la perfusion, prélever l'échantillon n° B de sang (ionogramme).
- une heure après la perfusion, prélever l'échantillon d'urine n° 6.

b)- résultats :

Urines de :	9 h	10 h	11 h	12 h	13 h	14 h
échantillons	1	2	3	4	5	6
volumes (ml)	144	192	214	287	410	165
temps (mn)	60	60	60	60	60	60
cl (mEq/l)	33	46	68	82	96	86
K (mEq/l)	24	26	16	16	18	21
Na (mEq/l)	46	44	54	58	64	48
Urée (g/l)	5,5	4,5	3	3	3,5	5
Protides (g/l)	11,5	10,5	5,75	4,5	4	5,5
pH urinaire	6,96	6,75	6,90	6,86	6,30	4,90
Acidité titrable :						
- mEq/l	1,8	2,6	0,8	0,8	2,3	6,1
- mEq/h	0,26	0,51	0,17	0,23	0,94	1

c)- conclusion :

Cette épreuve montre un abaissement insuffisant du pH urinaire : 6,95 à 6,30

puis à 4,90 au dernier échantillon.

Elle montre aussi une acidité titrable très faible :

2 μEq/mn/m^2 en moyenne

(normale = 42 μEq/mn/m^2)

Il y a donc une atteinte tubulaire proximale et distale avec une insuffisance rénale déjà avancée.

Madame L. quitte le service le 23 janvier 1974, avec le traitement suivant :

- Alkéran (R) : 2 mg/jour soit 1 comprimé.
- 5 grammes de bicarbonate de sodium par jour (dose nécessaire pour maintenir la R.A. à 18 mEq/litre).
- boissons abondantes, dont 2,5 litres d'eau de Vichy par jour.
- simultanément, contraception par stédiril (R).

Six semaines plus tard la malade est revue.

Elle a pris 4 kilogrammes; elle a bon appétit et bon sommeil; mais elle se sent très fatiguée; elle présente des douleurs au niveau du gril costal, accentuées par les mouvements et la toux, une élévation fréquente de la température à 38° c le soir, et une polyurie.

A l'examen, absence d'oedèmes, absence d'HTA, présence de nombreuses ecchymoses.

Le même traitement, avec augmentation des bicarbonates, est poursuivie jusqu'en mai 1974.

Madame Pierrette L. consulte ainsi de façon régulière à la Clinique Néphrologique de l'Hôpital NECKER.

Son état général reste relativement satisfaisant; l'appétit est bon, le poids se maintient aux alentours de 60 kilogrammes, l'asthénie reste discrète.

La symptomatologie fonctionnelle est dominée par la persistance de douleurs osseuses, notamment au niveau du rachis dorsal.

L'Alkéran (R) est prescrit de façon intermittente et finalement supprimé en raison de la thrombopénie.

Des transfusions sanguines régulières sont nécessaires, les NFS montrant des taux bas des éléments sanguins.

LE SYNDROME DE FANCONI

DEFINITION -

Sous le nom de Syndrome de DE TONI - DEBRE - FANCONI on entend un ensemble d'anomalies physiologiques secondaires à un dysfonctionnement tubulaire rénal proximal et en particulier :

- une glycosurie,
- une hyperamino-acidurie,
- une hyperphosphaturie.

D'autres désordres métaboliques peuvent enrichir ce tableau qui représente la triade caractéristique.

Le syndrome peut être primitif; c'est la forme idiopathique; il peut aussi être secondaire à de nombreuses causes.

HISTORIQUE -

Le syndrome fut décrit pour la première fois par FANCONI en 1931, chez un enfant rachitique et glycosurique.

En 1933 et 1934, DE TONI et DEBRE (1) ont rapporté des observations d'enfants atteints de nanisme et de rachitisme avec acidose, glycosurie et hypophosphorémie.

En 1836, FANCONI (2) apporte deux nouveaux cas d'enfants de petite taille, hypophosphorémiques et glycosuriques.

De nombreux travaux consacrés ultérieurement au syndrome de FANCONI ont montré qu'il était fréquemment associé à une maladie métabolique : la cystinose; les recherches de BICKEL (3) vont dans ce sens.

Le syndrome de FANCONI de l'adulte se présente différemment; on ne retrouve pas de cystinose à son origine.

Le premier cas décrit pourrait être celui de MILKMAN (4) (1934) concernant une femme de 43 ans atteinte d'un diabète rénal avec hypophosphorémie, souffrant de multiples fractures et chez qui l'autopsie a montré une néphrite diffuse, avec parathyroïdes normales. Deux autres cas analogues sont rapportés par HUNTER en 1935(5).

Mais il faut attendre STOWERS et DENT (1947) pour parler vraiment de syndrome de FANCONI de l'adulte (6).

La description de 18 cas par WALLIS et ENGLE en 1957 (7) apporte des renseignements précis sur l'affection.

Ultérieurement, de nombreux autres cas sont publiés, enrichissant nos connaissances sur le syndrome de FANCONI de l'adulte.

SIGNES -

- Signes cliniques :

Le syndrome de FANCONI de l'adulte, compliqué de déminéralisation osseuse, présente un tableau d'ostéomalacie (8); celle-ci n'a pas de caractère clinique ou radiologique particulier : douleurs costales, douleurs pelviennes.

Il existe une asthénie importante, voire une impotence en raison de l'hypophosphorémie; parfois l'hypokaliémie aggrave ces symptomes et la confusion est possible avec une myopathie, voire une myélite; mais l'examen neurologique est normal.

Les signes cliniques associés peuvent orienter vers une tubulopathie : polyurie, polydipsie.

L'état général est le plus souvent bien conservé.

- Signes biologiques :

Le diagnostic de syndrome de FANCONI s'appuie sur la mise en évidence d'une symptomatologie biologique caractéristique d'une insuffisance tubulaire proximale (9) (10); les signes les plus importants constituant la tirade classique de ce diabète phospho-gluco-aminé, sont :

- une glycosurie :

Elle est variable; elle peut être discrète et intermittente ou massive et constante; mais elle peut être nulle, cas observé par JUSTIN - BESANCON (11).

La glycémie et l'hyperglycémie provoquée sont normales.

Cette glycosurie normoglycémique qui s'apparente au diabète rénal traduit l'abaissement du seuil rénal du glucose.

- une hyperamino-acidurie :

Elle est généralisée, affectant au moins une dizaine d'acides aminés différents, sans prédominance exclusive de l'un d'eux.

Le nombre et le type des acides aminés ainsi excrétés varient d'un cas à l'autre mais sont constants chez le même individu. (L'amino-acidémie est normale).

L'amino-acidurie s'exprime en dosant l'azote aminé urinaire (nle < 200 mg/24 h).

La chromatographie des acides aminés urinaires montre de nombreuses taches anormales.

- une hyperphosphaturie :

Elle est dûe à un défaut de réabsorption tubulaire des phosphates.

Elle est en général élevée; mais elle peut-être parfois normale, ou même basse en valeur absolue; ce qui compte c'est la clearance du phosphore qui est toujours élevée - WILSON (12), a montré que si l'on réduit nettement l'apport du phosphore, la phosphaturie diminue moins que chez le sujet normal.

Cette hyperphosphaturie s'accompagnant d'une hypophosphorémie est à l'origine de perturbations du métabolisme phospho-calcique.

On a mentionné la possibilité d'une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, associée à la fuite rénale (13).

Tel est le trouble métabolique de base, c'est la triade biologique caractéristique qui suffit pour poser le diagnostic de syndrome de FANCONI; mais d'autres troubles biologiques peuvent être présents :

- un trouble de l'acidification des urines notamment (12) (14) (15).

Rappelons que le rein règle l'équilibre acido-basique de trois façons :

- réabsorption des bicarbonates filtrés,
- élaboration d'une urine dont le pH est inférieur à celui du sang, aboutissant à la formation d'acidité titrable,
- excrétion d'ions NH_4^+

Ces trois mécanismes ont en commun la synthèse intracellulaire d'acide carbonique, générateur d'ions H^+, et HCo_3^- faisant retour à l'organisme où ils reconstituent les bicarbonates détruits lors de la neutralisation des acides formés par le métabolisme.

L'anhydrase carbonique joue un rôle essentiel en accélérant, dans la cellule, la formation d'acide carbonique ou sa transformation en Co_2 et H_2O :

$$Co_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2Co_3 \rightleftharpoons HCo_3^- + H^+$$

(anhydrase carbonique)

a)- réabsorption des bicarbonates :

Environ 5000 mEq d'ions HCo_3^- sont filtrés chaque jour (dont 2 à 5 seulement sont rejetés par les urines). Ils sont transformés en $Co_2 + H_2O$ dans la lumière tubulaire par des ions H^+, provenant de la dissociation dans la cellule d'un nombre équivalent de molécules d'H_2Co_3, dont l'anion HCo_3^- retourne à l'organisme.

Le tube contourné proximal assure la plus grande part (90 %) de la réabsorption des bicarbonates, la zone distale du néphron n'intervenant que de façon complémentaire.

b)- excrétion de l'acidité titrable :

C'est le 2e mode d'élimination des ions H^+ produits au sein de la cellule tubulaire.

On appelle acidité titrable le nombre de mEq d'acide qu'il faut neutraliser pour ramener le pH de l'urine à celui du sang; elle dépend donc du pH de l'urine, et de la masse des corps susceptibles d'accepter des ions H^+ à ce pH.

- à un pH à 5,5, le principal accepteur d'H^+ est représenté par les phosphates dont le pK est de 6,8.
- pour un pH inférieur à 5,5 interviennent d'autres tampons, tels que l'acide urique ou la créatinine, dont les pK sont plus bas.

C'est le tube distal qui assure cette fonction.

c)- excrétion d'ions NH_4^+ :

A elle seule, l'acidité titrable ne peut assurer l'excrétion de la totalité des ions H^+ formés par le métabolisme. Un autre mécanisme intervient : l'élaboration par le rein de NH_3, base forte dont le pK est de 9,4.

Le NH_3 provient de la désamination des acides animés.

Chaque NH_3 diffusant dans l'urine fixe un ion H^+, donnant un ion NH_4^+ qui forme un sel neutre. Ce mécanisme permet une importante élimination d'H^+, sans abaissement du pH de l'urine.

La totalité du néphron participe à ce mécanisme.

Dans le syndrome de FANCONI le trouble majeur se situe au niveau du tube proximal; il y a défaut de réabsorption des bicarbonates, ayant pour conséquence une acidose métabolique.

Il y a abaissement du seuil des bicarbonates, tandis que l'acidité titrable et l'ammoniurie ne sont pas perturbés (16).

Une étude détaillée de ce trouble a été faite par GREGORY, WALKER et EICHENHOLZ (17).

- une hyperuricosurie est fréquente avec clearance de l'acide urique élevée (10 ml/mn).

  Elle s'accompagne d'une hypouricémie.

- le potassium urinaire peut être élevé d'où une hypokaliémie.

- la calciurie est souvent élevée, la tubulopathie proximale s'accompagnent assez souvent d'un diabète calcique.

- une épreuve de restriction hydrique peut objectiver un trouble de la concentration des urines.

- l'urée sanguine est longtemps normale; une insuffisance rénale peut apparaître, mais chez l'adulte il est rare qu'elle menace le pronostic vital, sauf dans le cas d'un myélome.

- les phosphatases alcalines sont élevées en phases de déminéralisation active, mais modéremment.

Enfin, la symptomatologie clinique peut être dominée par d'autres manifestations de la maladie qui est à l'origine du syndrome de FANCONI.

Dans le syndrome de FANCONI, les lésions touchent principalement le tube contourné proximal : images de raccourcissement et d'atrophie en "col de cygne" du tube proximal décrites par CLAY et DARMADY en 1953 (18).

Récemment on a pu démontré qu'il s'agit d'un trouble harmonieux et global des activités enzymatiques des cellules tubulaires; mais la raison profonde de ces anomalies n'est pas encore connue.

ETIOLOGIE -

L'étude des symdromes de FANCONI de l'adulte montre que dans environ la moitié des cas aucune cause déclenchante ne peut être mise en évidence.

Notons seulement le fait que, parmi ces cas, il en existe certains pour lesquels un facteur familial a pu être retrouvé, un membre de la famille étant atteint d'un syndrome de FANCONI net, tandis qu'un autre membre présente une tubulopathie fruste et dissocié.

Citons les cas décrits par LINDER en 1949 (19) et par DENT et HARRIS en 1951 (20).

Le caractère autosomique dominant de la transmission a été évoqué par les observations de LUDER en 1955 (21), BEN-ISHAY en 1961 (22), HUNT en 1968 (23).

Etude des néphropathies tubulaires proximales secondaires :

A côté des formes idiopathiques,héréditaires ou non, le syndrome de FANCONI de l'adulte peut être considéré comme une affection acquise pour laquelle une étiologie précise est retrouvée.

Il est classique de distinguer dans les syndromes de FANCONI secondaires deux grands groupes étiologiques.

1 - Syndromes de FANCONI faisant partie d'une affection génétique.

2 - Syndromes de FANCONI véritablement secondaires et acquis; nous distinguerons :
- les syndromes de FANCONI secondaires à une anomalie du métabolisme des protéïnes.
- les syndromes de FANCONI au cours de certains syndromes néphrotiques.
- les syndromes de FANCONI secondaires à une intoxication.
- les syndromes de FANCONI secondaires à une affection maligne.

I - Syndromes de FANCONI faisant partie d'une affection génétique :

-1- La maladie de WILSON , affection familiale transmise selon le mode autosomique récessif est caractérisée par un trouble du métabolisme cuivre.

A côté des manifestations propres à l'affection on trouve souvent des signes d'atteinte rénale (14 fois sur 20 pour BERN) à type de tubulopathie.

Le premier défaut qui fut décrit fut une amino-acidurie (24).

Puis on observe une glycosurie d'origine rénale (25), une hyperuricosurie (26).

Après d'autres études il devint manifeste que les anomalies tubulaires caractéristiques du syndrome de FANCONI pouvaient se voir dans la maladie de WILSON (27).

Ainsi, les troubles rénaux observés chez la plupart des patients correspondent à des anomalies de la réabsorption tubulaire :

- amino-acidurie très fréquente intéressant la plupart des acides - aminés (24 et en particulier :
  - thréonine,
  - cystine,
  - lysine,
  - sérine,
  - tyrosine,
  - ainsi que proline et citrulline.

Le type d'amino-acidurie et son importance dépendent en grande partie de la quantité et du type de protéines alimentaires et varient d'un malade à l'autre sans rapport avec la forme, la durée ou le stade évolutif de la maladie.

- phosphaturie pouvant entraîner une hypophosphatémie et éventuellement des modifications osseuses.

- uricosurie pouvant s'associer à une hypouricémie.

- plus rarement :

    . glycosurie normoglycémique.
    . acidose tubulaire.

Une étude détaillée de la fonction rénale dans la maladie de WILSON a été faite à partir de neuf cas par BEARN et coll. (28).

Les lésions rénales décrites siègent principalement au niveau des tubes proximaux (29) (30).

-2- d'autres affections génétiques diagnostiquées chez l'enfant peuvent être responsables de tubulopathie de l'adulte, le malade ayant tout a fait exceptionnellement atteint l'âge adulte :

. La tyrosinose, affection métabolique congénitale transmise selon le mode autosomique récessif est caractérisée par : (31)

- une cirrhose,
- une déminéralisation osseuse,
- et une tubulopathie :

la tubulopathie est isolée et ne s'accompagne d'aucun trouble de la fonction glomérulaire; urée et clearances sont normales; la protéinurie est basse ou nulle.

Tous les éléments du syndrome de FANCONI sont présents :

- glycosurie sans hyperglycémie, modérée, intermittente, associant fructosurie, galactosurie, glucosurie, lactosurie.
- hyperanino-acidurie globale, massive, mais prépondérante pour la tyrosine.
- hyperphosphaturie avec chute du phosphore sanguin et effondrement du taux de réabsorption du phosphore, s'accompagnant d'une augmentation des phosphatases alcalines sanguines.

La principale cause de l'hyperphosphaturie serait une inhibition de la réabsorption du phosphore dans le tube rénal par la tyrosine et ses métabolites.

- d'autres signes de tubulopathie peuvent se manifester mais sont en général inconstants et au second plan :
  - acidose hyperchlorémique,
  - hypokaliémie,
  - défaut de concentration des urines.

Sur le plan anatomopathologique on constate des altérations tubulaires : altérations cellulaires et épaississement da la

basale; sans atteinte glomérulaire, interstitielle ou vasculaire.

Expérimentalement le rôle néfaste de la tyrosine sur le rein a été démontré par l'administration d'un régime riche en tyrosine à des souris immatures (HALVORSEN et coll. (31)).

. Le syndrome de LOWE est une affection à caractère familial n'atteignant que le sexe masculin. Il semble s'agir d'une transmission récessive liée au sexe.

Il est caractérisé par l'association :

- d'une tubulopathie complexe très proche du syndrome de FANCONI.
- d'une arriération mentale.
- d'une cataracte bilatérale avec glaucome.

. La tubulopathie associe : (32) (33)

- une hyperamino-acidurie globale, avec parfois présence en quantité importante de glutamine. Elle ne s'accompagne pas de perturbation quantitative ou qualitative de l'amino-acidémie.
- une hyperphosphaturie constante, avec clearance du phosphore élevée (mais la réabsorption tubulaire de phosphate revient à la normale après perfusion calcique).
- ici la glycosurie manque le plus souvent.
- une protéinurie fréquente, de type tubulaire à l'électrophorèse.

- une acidose tubulaire constante avec insuffisance d'élévation de l'acidité titrable et de l'ammoniurie après surcharge acide. Elle peut être compensée par le bicarbonate de soude.
- le pouvoir de concentration du rein est à peu près conservé.

Anatomiquement, au stade terminal, les lésions sont avant tout tubulaires : atrophie et dilatation.

. certaines cirrhoses (avec ou sans tyrosinurie). (34) (35) (36) (37) (38)

. l'intolérance au gluten (39).

. la drépanocytose (40).

II - Syndromes de FANCONI véritablement secondaires et acquis -

-1- Les anomalies non malignes du métabolisme des protéines :

a)- il n'est pas exceptionnel que les états d'hypergammaglobulinémie s'accompagnent d'un syndrome de FANCONI ou tout au moins d'une acidose tubulaire rénale.

Cela pourrait signifier que l'élévation des immunoglobulines dans certains états pathologiques provoque une altération des fonctions tubulaires rénales et en particulier une perte du pouvoir d'acidification des urines.

- En 1969, à MALMÖ, AXELSSON (41) décrit un cas d'acidose rénale tubulaire chez un homme de 34 ans présentant des troubles électrolytiques, une néphro-calcinose, une ostéomalacie et une longue histoire d'hypergamma-globulinémie avec WAALER - ROSE posttif.

Chez ce malade, la biopsie rénale met en évidence l'existence, dans certaines zones, d'une infiltration de l'interstitium par des plasmocytes et des lymphocytes.

Cette infiltration s'associe à une atrophie tubulaire proximale et la présence de dépôts colloïdaux dans la lumière de certains tubes.

AXELSSON suggère que l'augmentation des gammaglobulines peut léser les tubes, soit directement, soit par voie vasculaire.

- En 1971, RUNEBERG et coll. (42) rapportent l'observation d'une femme de 32 ans hospitalisée pour syndrome abdominal aigu conduisant à l'ablation d'un appendice sain et faisant découvrir une kaliémie à 2,2 mEq/l. Chez cette femme présentant un WAALER - ROSE fortement positif et une hypergammaglobulinémie très nette, l'étude de l'équilibre hydroélectrolytique montre une altération du tube rénal se manifestant par une mauvaise formation du gradient hydrogène et une mauvaise régulation du pH urinaire, une perte excessive de potassium et une diminution de la capacité à réguler l'excrétion du sodium.

Les autres fonctions tubulaires sont en revanche intactes (absence de glycosurie, d'hyperamino-acidurie, pas de perturbation de l'équilibre phospho-calcique).

Pour cette malade, l'hypothèse suivante est émise :

les immunoglobulines passées des glomérules dans les tubes, entraînent des dégâts cellulaires responsables des altérations fonctionnelles constatées - cette hypothèse s'appuie sur des constatations histologiques :

- atrophie des tubes proximaux et irrégularité de leurs contours.
- accumulation de lymphocytes, de plasmocytes et de monocytes dans l'interstitium.
- l'immunofluorescence montre la fixation de globulines au niveau du tissu rénal et en particulier la présence de granulations fluorescentes dans les cellules et la lumière des tubes proximaux.

D'autres observations d'états hypergammaglobulinémiques associés à une acidose rénale tubulaire sont encore rapportés :

- les cas de SAIOJI et coll. en 1970 (43) et de KAMM et FISCHER en 1972 (44) comportent un syndrome de SJÖGREN.
- dans l'observation rapportée par JACOBSEN en 1972 (45), il s'agit d'un purpura hypergammaglobulinémique.
- enfin, en 1973, FINKEL et coll. (46) publient l'observation d'une femme de race noire de 57 ans suivie pendant une période de dix ans pour une association de syndrome de FANCONI et de protéinurie à chaînes légères, et chez qui l'autopsie révèle en plus une amylose.

On a pensé que le défaut d'acidification des urines par le rein dans les états hypergammaglobulinémiques pourrait être en relation avec un processus autoimmun. La destruction du tube rénal résulterait donc d'un mécanisme immunologique.

En 1970, MASON et GOLDING (47) illustrent cette hypothèse par l'étude de neuf cas; il s'agit de neuf femmes dont l'âge se situe entre 30 et 64 ans. Elles présentent toutes une hypergammaglobulinémie portant le plus souvent sur les Ig G, en rapport avec des maladies autoimmunes diverses :

- Syndromes de SJÖGREN
- Purpura hyperglobulinémique
- Thyroïdite, Hépatite autoimmunes
- Fibrose pulmonaire diffuse
- Neuropathies pépiphériques.

Chez toutes ces malades, il existe une acidose rénale tubulaire, soit franche, soit latente et mise en évidence par une épreuve de surcharge en chlorure d'ammonium.

Ainsi, cette répétition dans l'association maladie auto-immune-acidose rénale tubulaire tend à prouver qu'un processus auto-immun est responsable de la constitution des lésions rénales.

Dans tous les cas, encore, la biopsie rénale a montré une atrophie tubulaire et une infiltration interstitielle de lymphocytes et plasmocytes.

Afin d'analyser la relation possible entre hypergammaglobulinémie et acidose rénale tubulaire, PASTERNACK et coll. (48) ont étudié le pouvoir d'acidification des urines chez des sujets atteints d'arthrite rhumatoïde, avec et sans hypergammaglobulinémie, et ayant une fonction rénale normale.

Cette étude tend à prouver que des taux élevés de gammaglobulines dans le sérum ne peuvent par eux-mêmes provoquer une altération de l'acidification des urines.

b)- l'amylose rénale peut se compliquer exceptionnellement d'une néphropathie tubulaire (49).

-2- Le syndrome néphrotique (50) (51) (52)

En effet une insuffisance tubulaire peut exister au cours de certains syndromes néphrotiques; rien ne permet de distinguer ceux-ci des syndromes néphrotiques communs cortico-sensibles, mais ici il y a résistance totale à la corticothérapie, même à forte dose .

Les signes d'insuffisance tubulaire apparaissent secondairement, après une ou plusieurs années d'évolution.

- La symptomatologie est plus ou moins riche :

. cliniquement : soif, polyurie, lésions ostéomalaciques.

. biologiquement, insuffisance tubulaire plus ou moins complète.

- glycosurie,
- hyperaminoacidurie globale,
- défaut de concentration des urines,
- parfois acidose tubulaire,
- hypokaliémie,
- hypocalciurie marquée avec hypocalcémie et bilan calcique négatif.

Parallélement le syndrome néphrotique biologique reste net mais les œdèmes ont tendance à régresser.

Une insuffisance rénale globale s'installe rapidement peu après l'apparition des signes d'atteinte tubulaire.

La mort survient après 3 à 10 ans d'évolution.

. Histologiquement :

- au stade initial : dilatation tubulaire, avec atrophie des cellules épithéliales, épaissement des basales tubulaires.
- au stade terminal : lésions tubulo-intertitielles internes.

-3- Les intoxications :

a)- Intoxications médicamenteuses :

Certains cas de syndrome de FANCONI ont pu être décrits comme étant secondaires à une intoxication médicamenteuse.

. La tétracycline périmée, notamment, peut être à l'origine d'une néphropathie tubulaire :

- On a rapporté le cas d'une jeune femme de 38 ans (53) qui présente, brutalement, un ensemble de symptomes tels que glycosurie, polyurie, polydipsie, hyperphosphaturie, hypercalciurie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypouricémie et acidose, avec constitution progressive d'un coma.

Ce tableau est apparu peu de temps après ingestion d'une dose thérapeutique de tétracycline périmée, durant sept jours pour une infection pulmonaire. Aucun facteur étiologique ne peut être évoqué chez cette jeune femme qui par ailleurs était en parfaite santé et sans antécédent familial d'ordre rénal. La guérison est complète après arrêt de la drogue et la malade ne présentera plus aucune anomalie de la fonction tubulaire rénale durant les dix huit mois d'observation qui ont suivi cet épisode aigu.

- Un tableau analogue est décrit (54) concernant une femme âgée de 39 ans qui, après des nausées et des vomissements importants, présente une glycosurie, une amino-acidurie généralisée, une hypokaliémie et une acidose sévère.

Là non plus, on ne retrouve que la notion d'ingestion de tétracycline périmée, peu de temps avant.

Un an et demi plus tard, une dernière exploration de la fonction tubulaire rénale montre que celle-ci est revenue à la normale.

- FRIMPTER (55) rapporte encore le cas de trois sujets présentant les mêmes signes d'atteinte tubulaire après un bref traitement par de la tétracycline périmée ou ayant été exposée à l'air, à l'humidité et à la chaleur, facteurs dont on sait qu'ils accélèrent la dégradation de ce produit.

Dans l'un des cas les capsules sont analysées par le laboratoire et l'on établit que la toxicité de la tétracycline serait dûe à l'apparition de dérivés d'oxydation :

- l'anhydrotétracycline,
- et l'épianhydrotétracycline (56).

Citons d'autres intoxications médicamenteuses susceptibles d'entraîner un syndrome de FANCONI :

- par administration prolongée de vitamine D. A côté de l'hypercalcémie , signe fondamental , on a signalé parfois une hyperamino-acidurie, une glycosurie et des troubles de l'équilibre acido-basique.
- par la 6 Mercaptopurine.
- par l'Isophthalanilide.

b)- Intoxications par les métaux lourds :

. le plomb :

De nos jours la néphropathie saturnine occupe une place beaucoup plus limitée que dans les premières années du siècle.

Alors que les travaux anciens insistaient sur les signes traduisant une atteinte glomérulaire, les observations plus récentes ont attiré l'attention sur la fréquence des signes d'atteinte tubulaire pouvant réaliser un syndrome de FANCONI (58).

- glycosurie,
- amino-acidurie,
- hyperphosphaturie.

Le syndrome tubulaire semble se distinguer par l'élimination préférentielle de certains acides aminés (alanine, thréonine, sérine).

L'étude des prélèvements de biopsie rénale au microscope optique et électronique a montré la constance des lésions du tube proximal : (59) (60) (61).

- inclusions intranucléaires prenant la coloration de ZIEHL, vraisemblablement spécifiques de l'intoxication par le plomb.
- inclusions intra-cytoplasmiques.
- mitochondries anormales.

Du point de vue expérimental, HAAS en 1964, avait noté des inclusions intranucléaires et intra-cytoplasmiques similaires au niveau du tube proximal dans l'intoxication expérimentale du lapin.

. Le cadmium :

L'intoxication chronique par le cadmium peut provoquer une tubulopathie proximale qui met en général plusieurs années à se constituer.

KAZANTZIS en 1963, publie une étude très détaillée de 12 cas de tubulopathie secondaire à une intoxication par le cadmium. (62).

AXELSSON et PISCATOR démontrent, dans l'intoxication chronique expérimentale du lapin, que les lésions rénales siègent au tube proximal (63).

. Citons d'autres métaux pouvant, en cas d'intoxication, entraîner une tubulopathie :

- le thallium, (64)
- l'uranium (65) (66)
- le mercure (67).

c)- D'autres toxiques peuvent encore être à l'origine d'une néphropathie tubulaire :

- le méthyl -3- chromone (68)
- une brûlure au lysol (69)
- l'acide maléique par lequel des lésions tubulaires rénales caractéristiques du syndrome de FANCONI ont été produites expérimentalement chez l'animal (70) (71) (72)

-4- Affections malignes et syndrome de FANCONI :

Bien qu'elle soit d'observation rare, quelques cas seulement ayant été rapportés dans la littérature, l'association d'un syndrome de FANCONI et d'un cancer ne manque pas d'intérêt.

- Le cas décrit par LIEVRE en 1969 (73) est celui d'un homme âgé de 72 ans, sans antécédent, chez qui survient un syndrome de FANCONI typique, apparemment isolé.

L'examen histologique et électromicroscopique est normal; il n'y a pas de paraprotéine; la biopsie osseuse décèle des métastases à type d'épithélioma épidermoïde. Cette constatation histologique permet d'affirmer que le malade est atteint d'un cancer né d'un revêtement malpighien ou paramalpighien; mais le cancer primitif n'a jamais été retrouvé.

- De même CLAY et DARMADY (18) ont étudié le cas d'une femme de 46 ans présentant à la fois un syndrome de FANCONI et un cancer ovarien.

- En 1954, MYERSON et PASTOR (74) ont aussi décrit une association de syndrome de FANCONI et de cancer viscéral :
Il s'agit d'un homme de 56 ans présentant des douleurs lombaires, avec asthénie, amaigrissement, nombreuses fractures ostéomalaciques.

Du point de vue biologique, il existe un syndrome de FANCONI complet.

L'autopsie révèlera un adéno-carcinome-pancréatique.

- STOWERS et DENT enfin ont rapporté un cas de cancer du foie accompagné d'un syndrome de FANCONI (10).

De telles associations de cancer et de syndrome de FANCONI ne figurent donc qu'en très petit nombre dans la littérature; mais étant donné la relative rareté des syndromes de FANCONI de l'adulte idiopathiques, l'on peut considérer qu'elles ne sont pas fortuites; il n'est donc pas interdit de faire figurer le cancer parmi les causes possibles de syndrome de FANCONI de l'adulte.

SYNDROME DE FANCONI ET MYELOME

I - RAPPEL SUR LE MYELOME MULTIPLE -

Le myélome multiple, ou maladie de KAHLER est une affection maligne du système hématopoïétique, caractérisée par une prolifération anarchique de cellules de la lignée plasmocytaire au sein de la moelle osseuse, responsables de la sécrétion d'une protéine anormale, dite para-protéine.

Le myélome se voit surtout entre 40 et 70 ans, avec un maximum de fréquence à la soixantaine; il est rare avant 40 ans, exceptionnel avant 30 ans. On ne connait que quelques observations de myélome chez l'enfant. Le sexe masculin est environ deux fois plus touché que le sexe féminin.

Dans la grande majorité des cas, le myélome multiple est une affection à manifestations osseuses prédominantes : douleurs, fractures spontanées ou faciles, tumeurs et signes radiologiques osseux.

Mais à côté de cette symptomatologie, il existe des manifestations extra-osseuses parmi lesquelles nous ne retiendrons dans ce bref rappel que celles qui concernent le rein (75a).

L'atteinte rénale lors du myélome est en effet très fréquente; elle revêt schématiquement deux aspects :

- tantôt les signes rénaux apparaissent au cours de l'évolution d'un myélome connu.
- tantôt les manifestations rénales sont au premier plan et l'affection prend l'aspect d'une néphropathie apparemment isolée.

Elle est faite :

- d'une protéinurie :

. Elle existe dans 50 % à 75 % des cas.

. Elle est d'importance variable, mais le plus souvent élevée.

. Elle a parfois les caractères de la protéine de BENCE - JONES thermosoluble : précipitation entre 40°C et 60°C, le précipité formé se dissolvant à 100°C, puis réapparaissant au refroidissement.

. Les caractères physico-chimiques des protéines urinaires chez les myélomateux ont pu être précisés grâce aux techniques d'électrophorèse : électrophorèse sur papier et immuno-électrophorèse.

- l'électrophorèse sur papier montre l'aspect caractéristique d'une seule bande protéique migrant au niveau des gammaglobulines, plus rarement au niveau des bétaglobulines, exceptionnellement au niveau des alphaglobulines.

On a pu distinguer plusieurs catégories de myélomes suivant la nature de la production des cellules plasmocytaires; ainsi distingue-t-on les myélomes à I_gA, I_gG, I_gD, I_gE. Chaque molécule d'immunoglobuline est composée de 2 chaînes légères Kappa ou Lambda et de 2 chaînes lourdes; en pathologie il peut y avoir production en quantité anormale d'une molécule complète d'immunoglobuline ou d'une partie seulement de celle-ci.

Ainsi ont été décrites les "maladies des chaînes lourdes" par FRANKLIN (76) et des "chaînes légères" par WILLIAMS (77).

- l'immuno-électrophorèse montre que cette protéine est une protéine anormale, avec des propriétés antigéniques différentes de celles des protéines sériques normales.

Cette protéinurie myélomateuse peut être isolée, surtout à son début; en fait, elle s'accompagne le plus souvent d'une insuffisance rénale rapidement progressive (78) (79). Mais la tension artérielle reste normale dans la majorité des cas; il n'y a pas d'œdème.

Du point de vue histologique, les lésions rénales intéressent les glomérules, mais surtout les tubes et l'interstitium; le fait essentiel est la présence dans la lumière des tubes contournés distaux, de l'anse de HENLE et des tubes collecteurs, de volumineux cylindres obstruant complètement certains tubes, et entourés d'une réaction inflammatoire importante qui diffuse vers le tissu intertitiel, entraînant une fibrose étendue.

Il peut exister des variétés plus rares d'atteinte rénale.

- une poussée d'insuffisance rénale aiguë avec anurie (surtout à la suite d'une U.I.V.).
- des accidents récidivants d'infections urinaires
- une hypercalcémie; si elle est durable elle peut entraîner le dépôt de calcium dans les reins, et la constitution d'un néphrocalcinose.
- la survenue d'un syndrome néphrotique est exceptionnel.
- enfin, et surtout, des désordres tubulaires complexes ont été observés en association avec un myélome.

II - ASSOCIATIONS DE MYELOME ET DE SYNDROME DE FANCONI -

- Dans quelques cas exceptionnels, les manifestations rénales constatées au cours du myélome reproduisent plus ou moins fidèlement les éléments du syndrome de FANCONI.

C'est précisément le cas de notre observation.

Chez Madame Pierrette L., le diagnostic de myélome a reposé sur :

- l'existence d'une plasmocytose médullaire faite d'éléments immatures et d'éléments différenciés, accompagnée d'une myélofibrose localisée.
- la présence dans le sérum d'une paraprotéine de type Kappa, avec diminution simultanée des immunoglobulines sériques.
- la présence d'une protéinurie de type BENCE - JONES, faite exclusivement de chaînes Kappa, atteignant des taux supérieurs à 15g/24h.

Par ailleurs, des radiographies du crâne ont décelé des images lytiques typiques, et des lésions histologiques rénales, caractéristiques de la tubulopathie myélomateuse.

Simultanément, le diagnostic de syndrome de FANCONI a été aisément posé devant la présence des anomalies hislogiques suivantes :

- une acidose hyperchlorémique avec R.A. à 15 mEq/l.
- une glycosurie importante à 13 g/24h.
- une hyperphosphaturie avec hypophosphorémie .
- une hypokaliémie enfin, secondaire à un hyperaldostéronisme.

Devant cette association de myélome et de tubulopathie proximale, nous sommes en droit de nous poser plusieurs questions :

- s'agit-il d'une association fortuite ?
- dans le cas d'une relation causale entre les deux maladies, quel est le mécanisme qui relie la prolifération plasmocytaire d'une part, et les troubles de la réabsorption tubulaire d'autre part ?
- pour quelle raison, parmi les sujets atteints de myélome, quelques rares malades développent-ils un syndrome de FANCONI, tandis que l'hyperazotémie est au premier plan pour la plupart des autres ?

Il n'est pas possible d'apporter de réponse définitive à ces questions, mais à partir de l'étude des quelques observations semblables rapportées dans la littérature et des conclusions tirées à leur sujet, nous tenterons de mettre en valeur les éléments les plus intéressants.

- C'est en 1954 qu'une association de myélome et de syndrome de FANCONI est décrite pour la première fois par SIROTA et HAMERMAN (15).

Il s'agit d'un homme de 54 ans, suivi de 1944 à 1952 pour des douleurs osseuses généralisées, des troubles de la marche, une altération progressive de l'état général et des anomalies biologiques caractéristiques.

En 1944, une glycosurie avec glycémie normale et une protéinurie sont découvertes pour la première fois.

En 1947, le diagnostic de syndrome de FANCONI est posé devant les anomalies biologiques suivantes :

- glycosurie rénale (avec test de tolérance au glucose normal).
- hyperphosphaturie avec hypophosphatémie.
- hyperaminoacidurie.
- acidose hyperchlorémique.
- hyperuricosurie.

Ce syndrome tubulaire est retrouvé lors d'examens pratiqués au cours des quatre années suivantes, les résultats quantitatifs restant sensiblement les mêmes.

En 1951, un nouveau bilan rénal décèle des signes d'insuffisance rénale globale et pour la première fois une protéinurie de BENCE - JONES apparaît à plusieurs reprises. De plus, des ponctions de moelle répétées décèlent une plasmocytose de 8 % à 10 %. A l'électrophorèse du sérum il existe un pic de gammaglobulines.

On pose alors le diagnostic de myélome multiple.

Les auteurs émettent d'abord l'hypothèse que chez ce malade le myélome a pu être à l'origine du syndrome tubulaire, ou tout au moins qu'il a pu contribuer à sa constitution. Mais ils écartent cette idée et concluent à une association fortuite car ni la protéinurie de BENCE - JONES, ni aucun autre signe de myélome n'était présent au début de la maladie, alors que le syndrome de FANCONI était déjà constitué.

De plus, aucun autre cas d'une telle association n'avait encore été signalé dans la littérature et SNAPPER et ses collaborateurs, dans une étude de 97 cas de myélome multiple, décrivaient comme premiers signes d'atteinte rénale une protéinurie et une hyperazotémie, sans aucun élément du syndrome de FANCONI (80).

Au cours des années suivantes, de nouveaux cas d'association de Myélome et de Syndrome de FANCONI plus ou moins francs vont être publiés dans la littérature, rendant moins vraisemblable l'hypothèse d'une simple coïncidence.

- 1956 - DRAGSTED et HJORTH (81) -

Cette observation est comparable à la précédente en ce sens que le myélome n'apparaît pas franchement antérieur au syndrome tubulaire.

Un homme de 48 ans présente incidemment une protéinurie, en 1944 . Cinq ans plus tard, on décèle une glycosurie, la protéinurie étant toujours présente.

En 1951, le sujet se plaint de douleurs importantes dans le dos et un examen radiographique révèle la présence de nombreuses fractures au niveau des côtes. Peu de temps après, on pratique un bilan biologique qui montre :

- dans le sang :
  - une acidose hyperchlorémique, avec R.A. à 16 mEq/l.
  - une phosphorémie basse, à 24 mg/l.
  - une élévation des phosphatases alcalines.

- dans les urines :

  - un défaut de concentration des urines.
  - une protéinurie.
  - une glycosurie, avec test de tolérance au glucose normal.
  - une hyperamino-acidurie, faite de sérine, proline, histidine, tyrosine, lysine, valine, thréonine.

Les composants de la protéinurie n'ont pas été étudiés.

L'électrophorèse des protéines sériques montre un taux bas de gammaglobulines.

L'examen radiographique montre encore de nombreux traits de fractures au niveau des côtes et des métatarsiens droits.

En 1953, on pratique une ponction sternale qui montre une moelle hyperplasique, envahie de plasmocytes atteignant un taux de 84 %.

Le malade meurt quelques mois plus tard, dans un tableau d'infection pulmonaire intercurrente.

L'étude anatomo-pathologique des reins montre une atteinte prépondérente des tubes : aspect dégénératif, présence de nombreux cylindres obstruant leur lumière.

- 1957 - ENGLE et WALLIS (82) -

C'est un homme de 38 ans qui est hospitalisé en avril 1953 pour perte de connaissance, avec altération de l'état général.

Depuis 3 ans il se plaint de fatigue et d'insomnies; au cours de la dernière année, sont apparus des crampes douloureuses dans les membres inférieurs, une forte tendance aux ecchymoses et un amaigrissement très important (8 kg en un an).

Sur le plan biologique, un examen de routine pratiqué dix neuf mois avant l'hospitalisation avait révélé une protéinurie.

A l'entrée, le malade est très amaigri, pâle et présente de nombreuses ecchymoses. Deux tableaux cliniques sont alors mis en évidence :

- un myélome se manifestant par :
  - . une plasmocytose massive (34 % au myélogramme).
  - . une protéinurie de BENCE - JONES; l'électrophorèse montre l'absence d'albumine et la présence très marquée de bétaglobulines et beaucoup plus faible de gammaglobulines.
  - . une anémie (3.500.000 G.R., Hémoglobine : 9,8 g %).
  - . une tendance hémorragique.
  - . une hépatosplénomégalie.
  - . des lésions ostéolytiques au niveau des côtes.
- un syndrome de FANCONI complet :
  - . une aminoacidurie massive, généralisée avec aminoacidémie basse.
  - . une glycosurie, modérée (sans hyperglycémie, sans corps cétoniques).
  - . une acidose métabolique.

. une hypophosphorémie (26 mg/l).

. une hypokaliémie.

. une hypouricémie.

. une ostéomalacie.

Par ailleurs, il n'y a pas d'insuffisance rénale, l'urée sanguine est basse avec clearance normale.

Un fait frappant dans cette observation est la découverte d'inclusions cytoplasmiques en forme d'aiguilles à la fois dans les plasmocytes de la moelle et dans les cellules épithéliales des tubes rénaux.

A ce propos, les auteurs signalent que des dépôts semblables intra-cellulaires ont été décrits dans plusieurs autres cas de myélome multiple (83) (84) (85).

L'histologie montre également dans la lumière des tubes des précipitations de protéine de BENCE - JONES, fait caractéristique du rein myélomateux.

- 1959 - SHORT ET SMITH (86) -

Il s'agit d'un homme de 65 ans, hospitalisé en mars 1957 pour exploration d'une glycosurie s'accompagnant cliniquement de polyurie, polydipsie, nausées, asthénie, amaigrissement et douleurs osseuses.

Chez ce malade le diagnostic de myélome repose sur :

- une protéinurie de BENCE-JONES, s'accompagnant aussi d'une albuminurie.
- une inversion du rapport $\frac{A}{G}$, avec très nette augmentation des globulines (jusqu'à 46 g/l).
- l'électrophorèse du sang et des urines montre une bande anormale entre les Béta et les Gamma globulines, plus proche des Gamma.
- une plasmocytose importante à la ponction sternale.
- des images ostéolytiques radiographiques, typiques de myélome.

Simultanément une tubulopathie est mise en évidence:

- glycosurie d'origine rénale (sans corps cétoniques avec glycémie et épreuve d'hyperglycémie provoquée normales).
- Acidose, avec R.A. à 17 mEq/l.
- Epreuve d'acidification des urines légèrement perturbée (pH à 5,5 après ingestion de 5g de chlorure d'ammonium).
- Hyperaminoacidurie, avec prédominance d'acide glutamique, de glycine, d'alanine, de valine et de leucine.

Par ailleurs, il existe chez ce malade une insuffisance rénale comme en témoignent l'urée sanguine élevée (0,8 g à 1,2 g/l) et la diminution notable des clearances de la créatinine et du phosphore. Cette insuffisance rénale évolue vers la mort en quelques mois.

L'examen histologique post-mortem des reins montre principalement une atteinte tubulaire : la majorité des tubes est atrophiée et présente un épithélium aplati ; quelques uns sont dilatés ; de nombreux cylindres obstruent les lumières tubulaires, notamment au milieu de la partie terminale des tubes proximaux. Dans les cellules de certains tubes proximaux apparemment normaux on trouve des inclusions en forme d'aiguille.

Il existe aussi une fibrose réactionnelle du tissu interstitiel.

Il ne s'agit pas, dans cette observation, d'un syndrome de FANCONI franc car il n'existe ni hypophosphorémie, ni ostéomalacie. Cependant, deux signes essentiels sont bien présents : la glycosurie et l'hyperamino-acidurie.

- 1963 - COSTANZA et SMOLLER (87) -

Le travail de ces auteurs consiste essentiellement en une étude histologique poussée des lésions rénales dans un nouveau cas de myélome et de syndrome de FANCONI associés, vu à un stade terminal.

Il s'agit d'une femme de 67 ans présentant un myélome avec plasmocytose médullaire importante, lésions osseuses typiques, sans que jamais une protéinurie de BENCE - JONES n'ait pu être mise en évidence.

Le syndrome de FANCONI est ici particulièrement net; il associe :

- glycosurie,
- hyperamino-acidurie,
- hyperphosphaturie et hypophosphorémie,
- acidose hyperchlorémique sévère.

Tout comme dans l'observation de Madame Pierrette L., l'hypophosphorémie est d'autant plus significative qu'il existe un certain degré d'insuffisance rénale (urée sanguine de 0,6g à 1,05g/l, clearance de la créatinine : 9 à 12 ml/mn).

En microscopie optique, les glomérules apparaissent intacts. Les cellules tubulaires comportent des inclusions cytoplasmiques en forme d'aiguille, ressemblant aux inclusions que l'on peut voir dans les plasmocytes de la moelle et du sang. De plus de nombreux cylindres proétiques obstruent la lumière des tubes.

En microscopie électronique, la membrane basale des glomérules semble légèrement épaissie. Les tubes proximaux semblent par contre sévèrement altérés : dans certaines zones les microvillosités bordant la lumière sont détruites. Les cellules épithéliales des tubes sont vacuolisées et les mitochondries sont gonflées, aspect moins spécifique, d'après les auteurs, que la présence de structures opaques aux électrons, arrondies ou allongées selon le plan de section.

Enfin, les tubes distaux apparaissent intacts, ne présentant ni vacuoles, ni inclusions.

Cette étude met bien en valeur la responsabilité du myélome dans l'apparition de lésions rénales tubulaires.

- 1969 - HORN et Collaborateurs (88) -

C'est une femme de 59 ans chez qui l'on découvre de nombreuses anomalies tubulaires :

- glycosurie, avec seuil rénal du glucose inférieur à 1 g/l
- hyperamino-acidurie généralisée.
- une phosphatémie à la limite inférieure de la normale (28 mg/l)
- une hyperphosphaturie modérée.
- une acidose hyperchlorémique.
- une hypercalciurie.
- phosphatases alcalines élevées : 18 unités K.A.

Ce syndrome tubulaire est découvert en même temps qu'une protéinurie de type BENCE - JONES, isolée, sans aucun autre signe de myélome (myélogramme normal et radiographies du squelette normales).

Deux ans plus tard le tableau de myélome se précise, tandis que les éléments du syndrome de FANCONI se majorent :

- la phosphatémie est à 24 mg/l
- les phosphatases alcalines sont à 22 U.K.A.
- la glycosurie et l'hyperamino-acidurie sont plus prononcées.
- l'acide urique sanguin est très abaissé.

Dans cette observation il n'y a pas eu d'études histologiques.

Il faut noter l'aggravation du syndrome de FANCONI lorsque les signes évidents du myélome apparaissent et que la protéinurie de BENCE - JONES devient très élevée (10 à 20 g/24 h).

- 1972 - GARDAIS et ses Collaborateurs (89) -

Le cas rapporté est celui d'une femme de 73 ans chez qui l'on a diagnostiqué une association d'un myélome à chaîne légère de type Kappa et d'un syndrome ostéomalacique.

Mais ni l'hyperamino-acidurie, ni la glycosurie habituelles du syndrome de FANCONI franc n'ont été mises en évidence.

Les auteurs soulignent que ce cas pourrait se rapprocher de celui d'ARLET (90), mais en fait, si la glycosurie peut parfois être nulle, l'hyperamino-acidurie est indispensable à côté de l'ostéomalacie pour parler de syndrome de FANCONI (11).

- 1972 - HEADLEY et ses Collaborateurs

Il s'agit d'une femme de 55 ans hospitalisée pour douleurs musculaires et articulaires et insommies existant depuis plusieurs mois.

Un bilan effectué neuf mois plus tôt avait décelé :

- une protéinurie.
- une glycosurie.
- une hyperamino-acidurie non spécifique.
- une acidose rénale discrète.
- une hypergammaglobulinémie.

A l'occasion de cette hospitalisation, le diagnostic d'association de myélome et de syndrome de FANCONI est posé :

- protéinurie de BENCE - JONES.
- électrophorèse : pic modéré de gammaglobulines.
- myélogramme : taux élevé de plasmocytes.

La tubulopathie consiste en :

- une glycosurie modérée.
- une hyperamino-acidurie.
- une hypophosphorémie , avec réabsorption tubulaire du phosphore à 61 %.
- un pH urinaire à 7.

Le trouble de l'acidification des urines et confirmé par un pH urinaire minimum de 5,42 atteint 4 heures après la charge en chlorure d'ammonium.

La malade meurt cinq ans plus tard et l'autopsie est refusée.

Tels sont les principaux cas d'associations de myélome et de syndrome de FANCONI rapportés jusqu'à maintenant dans la littérature (cf. : tableau pages 58 - 58bis - 58ter).

AUTEURS	Sexe Age	Signes d'Appel	MYELOME	SYNDROME TUBULAIRE					IR	Histologie
				Glycosurie	Hyper-Amino Acidurie	Hyper - Phosphaturie	Hypo - Phosphorémie	Acidose		
SIROTA HAMERMAN (1954)	H 54 ans	douleurs ósseuses.	-Protéinurie de B.J. -plasmocytose : 10 % -à l'électrophorèse du sérum : pic de γ globulines.	+	+	+	+ (15 mg/l)	+	+	
DRAGSTED HJORTH (1956)	H 49 ans	Protéinurie isolée	-Protéinurie. -Plasmocytose : 84 % -images ostéolytiques.	+	+ - sérine - proline - lysine - tyrosine. - valine	+	+ (24 mg/l)	+ RA = 16 mEq	-	atteinte prépondérante des tubes.
ENGLE WALLIS (1957)	H 38 ans	asthénie - amaigrissement	-Protéinurie de B.J. - plasmocytose : 34 % - électrophorèse des urines : pic de β globulines. - images ostéolutiques.	+ (modérée)	+ (massive)	+	+ (26 mg/l)	+	-	inclusions cytoplasmiques des cellules épithéliales des tubes.

SHORT SMITH (1959)	H 65 ans	-polyurie -polydipsie -douleurs osseuses	-Protéinurie de B.J. -Hypergamma-globulinémie (46 g/l) -électrophorèse du sang et des urines : bande anormale proche des γ globulines. -images ostéolytiques.	+	+ -ac.glutamique -valine -glycine -alanine -Leucine	-	-	+ R A : 17 mEq	+	-atrophie tubulaire -cylindres dans les tubes. -inclusions cytoplasmiques dans les cellules des tubes.
COSTANZA SMOLLER (1963)	F 67 ans		-plasmocytose -électrophorèse du sérum : pic de γ globulines -images ostéolytiques.	+	+	+	+ (29 mg/l)		+	-inclusions cytoplasmiques dans les cellules tubulaires. -nombreux cylindres dans les tubes.
HORN (1969)	F 59 ans		Protéinurie de B.J.isolée (diagnostic évident très tardif)	+	+	+ (modérée)	+ (28 mg/l)	+	-	

HEADLEY (1972)	F (55 ans	-douleurs musculaires et articulaires.	Protéinurie de B.J. électrophorèse : pic modéré de γ globulines plasmocytose.	+ (modérée)	+	+ (importante)	+	+			

DISCUSSION

Plusieurs hypothèses peuvent être émises au sujet d'une relation possible entre le myélome et le syndrome de FANCONI.

SIROTA et HAMERMAN n'ont vu dans l'association de ces deux maladies qu'une simple coïncidence. D'abord parce que leur observation était sans précédent : jamais aucun signe du syndrome de FANCONI n'avait encore été décrit au cours d'un myélome; ensuite parce qu'il existe dans leur cas une période où tous les éléments du syndrome tubulaire sont présents, tandis qu'aucun signe de myélome n'est mis en évidence.

Puis de nouvelles associations comparables à celle de SIROTA et HAMERMAN sont décrites; l'idée d'une coïncidence est peu à peu rejetée et l'on pense qu'une relation pourrait exister entre les deux maladies.

Certains auteurs suggèrent que le syndrome de FANCONI pourrait favoriser la survenue d'un myélome.

Ainsi DRAGSTED et HJORTH, constatant que le myélome n'est pas la seule affection maligne décrite en association avec un syndrome de FANCONI, supposent que la tubulopathie pourrait induire l'apparition d'un état cancéreux.

Ils ajoutent que, un déficit en certains acides aminés ayant accéléré la croissance de tumeurs chez des animaux d'expérience, une perte urinaire d'où un déficit en acides aminés essentiels, chez l'homme, pourrait entraîner un trouble de la différenciation cellulaire, autrement dit un processus malin.

HARRISSON et BLAINEY, de leur côté, insistent sur le fait que, dans tous les cas qu'ils ont étudiés, les signes de myélome apparaissent tardivement, alors que la néphropathie tubulaire est déjà manifeste.

Mais cette hypothèse ne peut être retenue et le myélome, au contraire, semble pouvoir être considéré comme une cause possible de syndrome de FANCONI.

Il faut noter, tout d'abord, que si tous les signes du myélome ne sont pas toujours présents avant le syndrome tubulaire, un signe biologique constant précéde ou, du moins, accompagne celui-ci : une protéinurie, de type myélomateux. On peut alors imaginer que le myélome pourrait rester latent pendant une période plus ou moins longue, n'ayant comme seule manifestation qu'un trouble du métabolisme protéique, pouvant à lui seul induire la tubulopathie.

Déjà, ENGLE et WALLIS avaient pensé que des inclusions cytoplasmiques à forme d'aiguilles, observées dans les cellules épithéliales des tubes, pourraient entraîner un dysfonctionnement rénal.

Ces mêmes inclusions seront décrites à plusieurs reprises, non seulement dans le rein, mais aussi dans les plasmocytes de la moelle et les cellules du système réticulo-endothélial; leur affinité pour certains colorants a prouvé leur nature protéique.

L'immunofluorescence apporte une donnée nouvelle : les inclusions contenues dans les cellules tubulaires et les plasmocytes sont de même nature antigènique.

Par ailleurs, la microscopie électronique a précisé les lésions et a montré qu'elles se localisent aux tubes proximaux , tandis que glomérules et tubes distaux restent intacts.

Il semble maintenant probable que la relation entre le myélome et le syndrome de FANCONI repose sur une protéine produite par les plasmocytes, filtrée par les glomérules, puis réabsorbée par les tubes (la réabsorption tubulaire de protéine a été étudiée par OLIVER et Mac DOWELL (91).

Cette protéine pourrait alors former, ou provoquer la formation des inclusions dans les cellules tubulaires, entraînant une altération du tube proximal.

SNAPPER (75 (b) pense qu'il existe un lien étroit entre la protéinurie de BENCE - JONES et le syndrome de FANCONI; il rapporte à ce sujet l'expérience de PREUSS :

- la concentration en acide para-amino-hippurique dans les fragments de rein diminue considérablement après incubation du cortex rénal dans une solution de protéine de BENCE - JONES; elle demeure inchangée si l'incubation se fait dans une solution d'albumine.

Cette expérience est particulièrement suggestive, car dans le syndrome de FANCONI le Tm de l'acide para-amino-hippurique est nettement abaissé.

Ainsi, il est permis de faire figurer le myélome parmi les causes possibles de syndrome de FANCONI de l'adulte.

Toutefois, beaucoup d'éléments restent inconnus; on ne connaît pas notamment le mécanisme intime par lequel la protéine entrave la réabsorption de certaines substances comme le glucose, les acides aminés, les bicarbonates.

La raison pour laquelle quelques sujets seulement atteints de myélome développent simultanément un syndrome de FANCONI n'est pas expliquée.

CONCLUSIONS

L'observation que nous avons rapportée est intéressante pour plusieurs raisons.

Le diagnostic de myélome a été posé chez une jeune femme de 26 ans; or, cette affection atteint habituellement les sujets au delà de la cinquantaine, et plus volontiers de sexe masculin.

Ce myélome, par ailleurs,se caractérise sur le plan biologique par une hypersécrétion de chaînes légères Kappa ; ceci ne correspond pas à la forme habituelle où l'immunoglobuline sécrétée en excès a les caractères d'une molécule complète d' I_gA, I_gG, I_gD ou I_gE.

Enfin, et surtout, dans cette observation, le myélome est associé à une néphropathie tubulaire présentant tous les caractères du syndrome de FANCONI. Cette association est relativement exceptionnelle puisque l'on compte actuellement une douzaine de descriptions dans la littérature.

A propos de cette observation, nous avons rappelé ce qu'est le syndrome de FANCONI, son extension à des diabètes rénaux complexes de l'adulte, pour faire ensuite une étude de ses causes qui se montrent très diverses.

Dans le cadre des affections malignes associées à un syndrome de FANCONI de l'adulte, nous avons vu que le myélome occupe la première place.

Le nombre peu à peu croissant de publications traitant de l'association myélome et syndrome de FANCONI, les constatations histologiques faites à propos de ces cas, autorisent à penser que le myélome peut être véritablement une cause de syndrome de FANCONI; l'hypothèse d'un simple hasard semble maintenant devoir être rejetée.

Le passage dans le tube d'une protéine anormale, au même titre par exemple que le cuivre dans la maladie de WILSON ou que les métaux lourds au cours de certaines intoxications serait susceptible de provoquer des altérations tubulaires proximales, elles-mêmes responsables des désordres biologiques que nous avons vus.

Il reste à mettre en évidence le mécanisme physiopathologique précis reliant le myélome et le syndrome de FANCONI.

De toutes façons, il faut retenir une indication pratique : tout myélome, surtout s'il y a protéinurie de BENCE-JONES, doit faire l'objet d'une étude particulière en vue de déceler une néphropathie tubulaire associée. Inversement, l'existence d'un syndrome de FANCONI chez un adulte doit savoir faire rechercher un éventuel myélome.

BIBLIOGRAPHIE

(1) - DEBRÉ R., MARIE J., CLÉRET F. , et MESSIMY R. :
Rachitisme tardif coexistant avec une néphrite chronique et une glycosurie.
- Arch. Méd. Enf. , 1934 , 37, 597 - 606 .

---

(2) - FANCONI G., :
Der frühinfantile nephrotisch glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis.
- J. Kinderheilk, 1936, 147, 229 - 238.

---

(3) - BICKEL H., SMALLWOOD W.C., SMELLIE J.M., BAAR H.S. and HICKMANS E.M. :
Cystine storage disease with anumo-aciduria and dwarfism.
- Acta. Paed., 1952, 42, Ruppl. 90, 9 - 237.

---

(4) - MILKMAN L.A. :
Multiple spontaneous idiopathic symmetrical fractures.
- Am. J. Roentg., 1934, 32, 622 - 633.

---

(5) - HUNTER D. :
Studies on calcium and phosphorus metabolism in generalized diseases of Sones.
- Proc. Roy. Soc. Med., 1935, 28, 1619 - 1638.

---

(6) - DENT C.E. :
the amino-aciduria in FANCONI syndrome.
- Biochem. J., 1947, 41, 240-253.

---

(7) - WALLIS L.A., ENGLE R.L. :
The adult FANCONI syndrome.
- Am. J. Med., 1957, 22, 13-23.

---

(8) - BORDIER P., HIOCO D., MIRAVET L., et DESESE S.
Ostéomalacie du syndrome de FANCONI ; deux observations chez l'adulte.
- Rev. Rhum., 1963, 30, 793-808.

---

(9) - LAMBERT P.P. et DE HEINZELIN DE BRANCOURT C.
Syndrome de FANCONI.
- Acta Clin. Belg., 1951, 6, 13-41.

---

(10) - STOWERS J.M., and DENT C.E. :
Studies on the mechanism of the FANCONI syndrome.
- Quart. J. Med., 1947, 16, 275-290.

---

(11) - JUSTIN - BESANÇON L., LAMOTTE M., LAMOTTE - BARRILLON S., DELAVIERRE P., et BADIN F. :
Syndrome entéro-tubulaire. Diabète phospho-gluco-aminé avec hypercalciurie.
- Presse Méd., 1963, 71, 227 - 229.

---

(12) - WILSON A.R., YENDT E.R.
Treatement of the adult FANCONI syndrome with oral phosphate supplements and alkali (two cases associated with nephrolithiasis)
- Am. J. Med. : 1963, 35, 487.

---

(13) - BICKEL H. and HICKMANS E.M. :
Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfirm.
Acta Paed., 1952, 42, suppl. 90, 9 - 237.

---

(14) - NAGANT DE DEUXCHAINES C.H., KRANE J.M. :
the treatment of adult phosphate diabetes and FANCONI syndrome with neutral sodium phosphate.
- Am. J. Med. , 1967, 43, 508.

---

(15) - SIROTA J.H. , HAMERMANN D. :
Renal functions studies in an adult subject with the FANCONI syndrome.
- Am. J. Med. , 1956, 16, 139.

---

(16) - WRONG O., DAVIES M.E.F. :
the excretion of acid in renal disease.
- Quart. J. Med., 1959, 28, 259.

---

(17) - GREGORY D.A., WALKER F.E., et EICHENHOLZ A. :
Secundary proximal tubular acidosis.
- Metabolism, 1969, 18, 252.

---

(18) - CLAY R.D., DARMADY E.M. and HAWKINS M. :
the nature of the rénal lesions in the FANCONI syndrome.
- J. Path. Bact. 1953, 65 , 551 - 558.

---

(19) - LINDER G.C., BULL G.M. and GRAYCE I. :
Hypophosphatemic glycosuric rickets.
- Clin. Proc. 1949, 8 , 1 - II.

---

(20) - DENT C.E. and HARRIS H. :
Hereditary forms of rickets and ostéomalacia.
- J. Bone Jt. Surg. 1956, 38B, 204 - 226.

---

(21) - LUDER J. and SHELDON W. :
A familial tubular absorption défect of glucose and anino acids.
- Arch. Dis. Child. 1955, 30, 160-167.

(22) - BEN ISCHAY D., DREYFUS F. and ULLMANN :
FANCONI syndrome with hypouricemia in an adult.
- Am. J. Med., 1961, 31, 793-800

(23) - HUNT D.D., STEARNS S., MAC KINLEY J.B.,
FRONING E., HICKS P., and BONFIGLIO M. :
long term study of family with FANCONI syndrome without
cystinosis (DE TONI - DEBRÉ - FANCONI syndrome).
- Am. J. Med. 1966, 40, 482-510.

(24) - UZMAN C. and DENNY-BROWN D.
Amino-aciduria in Hepato-lenticular degeneration
(Wilson's disease).
- Am. J. Med. Sci. 1948, 215, 599.

(25) - COOPER A.M., ECKHARDT R.D., FALOON W.W. and
DAVIDSON C.S.
- J. Clin. Invest. 1950, 29, 265.

(26) - BISHOP C., ZIMDAHL W.T., and TALBOTT J.H.
- Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1954, 86, 440.

---

(27) - MORGAN H.G., STUART W.L., LOWE K.G.,
STOWERS J.M. and JOHNSTONE J.A. :
Wilson's disease and the FANCONI syndrome .
- Quart. J. Med. 1962, 31, 361 - 384.

---

(28) - BEARN A.G., YÜ T.F., and GUTMAN A.B.
Renal function in Wilson's disease.
- J. Clin. Invest. 1957, 36, 1107 - 1114.

---

(29) - REYNOLDS E.S., TANNEN R.L., TYLER H.R.
The renal lesion in Wilson's disease.
- Am. J. Med. 1960, 40 , 518 - 527.

---

(30) - WOLFF S.M.
Renal lesions in Wilson's disease.
- Lancet 1 : 1964, 844.

---

(31) - HALVORSEN S., PANDE H. , LÖKEN A., GJESSING L.R.
Thyrosinosis - A study of 6 cases.
- Arch. Dis. Childh. 1966, 41, 238.

---

(32) - CHAPTALL et Coll.
Le Syndrome de Lowe.
- Rev. Med. fév. 1962, 79, 71-78.

---

(33) - MONNET P.
Syndrome de Lowe.
- L'hôpital 1958, 46, 282.

---

(34) - BARBER M.D. :
A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defect akin to those in the FANCONI syndrome.
- Arch. Dis. Child. 1956, 31 : 35.

---

(35) - Selected summaries :
Renal tubular acidosis in cirrhosis.
- Gastroenterology, 1969, 56, 1114.

---

(36) - LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., LE TAWVIN H., COLIN J., GABILLAN J.C. :
Cirrhose congénitale et familiale avec diabète phospho-gluco-aminé, rachitisme vitamino-résistant et tyrosinurie massive.
- Revue Fr. Et. Clin. Biol., 1963, 8, 37.

---

(37) - POINSO R., LISSITZI S., BERNARD P.M., FENASSE F., LAVRENT M., Mme DUVEAU :
A propos d'un cas de tyrosinémie avec cirrhose congénitale et tubulopathie.
- Bull. Mem. Soc. Hop. Paris, 1965, 116, 1357.

---

(38) - DENT C.E. and STOWERS J.M. :
Adult FANCONI syndrome and cirrhosis.
- Brit. Med. J. 1965 , I , 520.

---

(39) - MACCHISA A.C., MUNRO J.F. et LAMB W.L.
Reversible renal tubular defects in gluten entero-pathy with osteomalacia.
- Brit. Med. J. 1970 (2), 343.

---

(40) - GOOSENS J.P., STATIUS VAN EPS L.W., SCHOUTEN H. et GITTERSON A.L.

Incomplete renal tubuler acidosis in sickle cell disease.
- Clin. Chim. Acta. 1972, 41, 149.

---

(41) - AXELSSON U.

Plasma cell nephropathy with renal tubular acidosis.
- Acta. Med. Scand., 1969, 186, 565.

---

(42) - RUNEBERG C., LAHDEVIRTA J., COLLAN Y. et JOKIHEN E.J.

Renal tubular dysfunction and hypergamma-globulinemia.
- Acta. Med. Scand. 1971, 189, 341.

---

(43) - SHIOJI R., FURUYAMA T., ONODERA S., SAITO H., ITO A., et SASAKI Y.

Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis.
- Amer. J. Med., 1970, 48, 456.

---

(44) - KAMM D.E. et FISCHER M.S.

Proximal renal tubular acidosis and the FANCONI syndrome in a patient with hypergamma-globulinemia.
- Nephron 1972, 9, 208.

---

(45) - JACOBSEN J.G.
Renal tubular acidosis and purpura hypergammaglobuliaemica.
- Dan. Med. Bull. 1972, 19, 171.

---

(46) - FINKEL P.N., KRONENBERG K., PERSE A.J., POLLAK V.E. et PIRANI C.L.
Adult FANCONI syndrome amyloïdis and marked Kappa light chain protéinuria.
- Nephron, 1973, 10, 1

---

(47) - MASON A.M.S. et GOLDING P.L.
Hyperglobulinaemic renal tubular acidosis : a report of nine cases.
- Brit. Med. J., 1970, 3, 143.

---

(48) - PASTERNACK A., MARTIO J., NISSILÄ M., WEGELIUS O.
Renal acidification and hypergamma-globulinaemia.
- Acta. Med. Scand., 1970, 187, 123.

---

(49) - LUKE R.G., ALLISON M.E.M., DAVIDSON J.F. et DUGUID W.P.
Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis.
- Ann. intern. Med. 1969, 70, 1211.

---

(50) - DOOLAN P.D., MORRIS M.D., HARPER H.A.
Amino-aciduria in an ederly man with the nephrotic syndrome and in a young man with a variant of the FANCONI syndrome.
- Ann. Med. Int. 1962, 56, 448.

---

(51) - STICKLER G.B., ROSEWEAR J.W. and ULRICH J.A.
Renal tubular dysfunction complicating the nephrotic syndrome : the disturbance in calcium and phosphorus metabolism.
- Proc. Staff, Meet., Mayo clin., 1962, 37, 376.

---

(52) - STANBURY S.W. and MACAULAY D.
- Quart. J. Med. N.S. 1957, 26, 7.

---

(53) - GROSS J.M. :
FANCONI syndrome (adult type) developing secondary to the ingestion of out-dated tetracycline.
Ann. Int. Med. 1963, 58, 523.

---

(54) - WEGIENKA W.C. and WELLER J.M. :
Renal tubular acidosis caused by degraded tetracycline.
- Arch. Int. Med. 1964, 114 : 235.

---

(55) - FRIMPTER J., TIAMPANELLI E., EISENMENGER N.J., STEIN H.S., and EHRLICH L.I. :
Reversible FANCONI syndrome by degraded tetracycline.
- J.A.M.A. 1963, 184, 111-113.

---

(56) - FRIMPTER G.W. et al :
Observations on degraded tetracycline.
- J.A.M.A. 1963, 185 : 414

---

(57) - CLARKSON T.W., and KENCH J.E. :
Urinary excretion of amino-acids by men absorbing heavy metals.
- Biochem. J., 1956, 62 : 361.

---

(58) - CHISOLM J.J., HARRISSON H.C., EBERLEIN W.R., and HARRISSON H.E. :
Amino-aciduria, kypo-phosphatemia and rickets in lead poisonning.
- Am. J. Dis.Child., 1955, 89, 159, 168.

---

(59) - RICHET G., ALBAHARY C., MOREL-MAROGER L., GALLE P.
Le rein du saturnisme professionnel.
- Actualités Néphrologiques de l'Hôpital NECKER - 1965 - Flammarion Editeur - PARIS.

---

(60) - BEAVER D.L. :
The ultrastracture of the Kidney in lead intoxication with particular reference to intra-nuclear inclusions.
- Am. J. Path. 1961, 39 : 195.

---

(61) - GALLE P. and MOREL-MAROGER C. :
Les lésions rénales du saturnisme humain et expérimental.
- Nephron, 1965 , 2 : 273.

---

(62) - KAZANTZIS G., FLYNN F.U., SPOWAJI J.S. and TROTT D.J. :
Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers.
- Quart. J . Med. 1963 , 32, 165, 192.

---

(63) - AXELSSON B., DAHLGREN S.E. and PISCATOR M.
Renal lesions in the rabbit after longterm exposure to cadmium.
- Arch. Envir. Health, 1968, 17 : 24.

---

(64) - FISCHL J.
L'amino-acidurie dans l'intoxication au thallium.
Am. J. Med. Sc., janv. 1966, 251, n° 1, 78-80.

---

(65) - STONE R.S., BEN COSME S.A., LATTA H.,
and MADDEN S.C. :
Renal tubular fine structure :
Studies during reaction to acute injury.
- Arch. Path. 1961, 71 : 160.

---

(66) - ROTHSTEIN A. and BERKE H.
Amino-aciduria in Uranium poisoning.
- J. Pharmacol. 1949, 96 : 179 - 187.

---

(67) - HUSBAND P., et Mc. KELLAR W.J.D. :
Infantile renal tubular acidosis due to mercury poisoning.
- Arch. Dis. Child. 1970, 45, 264.

---

(68) - OTTEN J. :
Acute reversible renal tubular dysfunction following
intoxication with methyl - 3 - chromone.
- J. Ped. 1968, 73, 442.

---

(69) - SPENCER A.G. and FRANGLEN C.I. :
Gross amino-aciduria following lysol burn.
- Lancet, 1952, 1, 190 - 192.

---

(70) - WORTHEN H.G. :
Renal toxicity of maleic acid in the rat ;
Enzymatic and morphologic observations.
- Lab. Invest., 1963, 12 : 791.

---

(71) - HARRISSON H.E. and HARRISSON H.C. :
Experimental production onf renal glycosuria, phosphaturia and amino-aciduria by injection of maleic-acid.
- Science, 1954, 120, 606, 608.

---

(72) - BERLINER R.W., KENNEDY T.J. and HILTON J.G. :
Effect of maleic-acid on renal function.
- Proc.Soc. Exp. Biol. Med. déc.1950, 75 : 791-794.

---

(73) - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BENICHOU C.
GUILLIEN P. et LOUVET L. :
Syndrome de FANCONI de l'adulte et cancer.
- Am. Med. interne - Juin - Juillet 1969 -
120, n° 6-7, pp. 459-468.

---

(74) - MYERSON R.M. and PASTOR B.M. :
The FANCONI syndrome and its clinical variants.
- Am. J. Med. Sc. 1954, 228, 378-387.

(75 a) - SNAPPER I. and KAHN A. :
Myélomatosis. Fundamentals and Clinical Features.
- S. Karger ., 1971, p. 207.

(75 b) - SNAPPER I. and KAHN A. :
Myélomatosis-Fundamentals and Clinical Features.
- S. Karger, 1971, p. 203.

---

(76) - FRANKLIN E.C.
Heavy chain disease. A new disorder of serum gammaglobulins.
- Amer. J. Med. 1964, 37, 332.

---

(77) - WILLIAMS R.C., BRUNNING R.D., WOLLHEIM F.A.,
Light chain disease. An abortive variant of multiple myeloma.
- Ann. Intern. Med. 1966, 65, 471-486.

---

(78) - OLMER M., LAFON J., COTTE G., HEBREARD J.
Insuffisance rénale dans la maladie de KAHLER.
- Sem. Hôp. PARIS, 1969, 45, 1393-1402.

---

(79) - ARMSTRONG J.B.
A study of renal function in patients with multiple myeloma.
- Am. J. Med. Sci. , 1950, 219, 488.

---

(80) - SNAPPER I., TURNER L.B. and MOS COUITZ H.
Multiple myelome, Grune and stratton 1953 NEW YORK.

---

(81) - DRAGSTED P.J., HJORTH N.
Association of the FANCONI syndrome with malignant disease.
- Dan. Med. Bull. 1956, 3, 177.

---

(82) - WALLIS L.A. and ENGLE R.L.
Multiple myeloma and the adult FANCONI syndrome.
- Am. J. Med., 1957, 22, 9, 12.

---

(83) - BRASS K.
Die Eiweisstoffwechselstö runger des plasmacytomkranken
- Frankfurt Ztschr. Path., 1943, 57 : 367 - 480.

---

(84) - NEUMAN V.
Multiple plasma cell myeloma with crystalline deposits in the tumor cells and in the kidneys.
- J. Path. Bact., 1949, 61 : 149-163.

---

(85) - SIKZH
A case of diffuse plasmacytosis with deposition of protein crystals in the kidneys.
- J. Path. Bact. : 1949, 61 : 149-163.

---

(86) - SHORT I.A. et SMITH J.P.
Myelomatosis associated with glycosuria and amino-aciduria.
- Scot.Med. J. 1959, 4, 89.

---

(87) - COSTANZA D.J. and SMOLLER M. :
Multiple myeloma with the FANCONI syndrome - Study of a case with electron microcopy of the kidney.
- Am. J. Med., 1963, 34 : 125.

---

(88) - HORN M.E., KNAPP M.S., PAGE F.T., and WALKER W.H.C.
Adult FANCONI syndrome with multiple myeloma.
- J. Clin. Path. 1969, 22 : 414.

---

(89) - GARDAIS J., GARDAIS R., DROUET M., SIMARD C., PERREAU P.
Myelomes à chaînes légères et ostéomalacie.
- Revue Rhum. 1972, 39, 386.

---

(90) - ARLET J., VIDAL J., SEBBAG D.
Un cas de maladie de Kahler avec syndrome de Looser-Milkman (Syndrome de FANCONI de l'adulte).
- Rev. Rhum. 1965, 32, 380-383

---

(91) - OLIVER J. and Mac DOWELL M.
Cellular mechanisms of protein metabolism in the nephron
- Exper. Med. 1958, 107 : 731.